

図1 危険因子の重なりとグローバルリスク

危険因子数の増加に伴い冠動脈疾患絶対危険度は指数関数的に増大する。

危険因子：糖尿病、高血圧、喫煙、冠動脈疾患家族歴、低HDL-C血症

(日本動脈硬化学会編。動脈硬化性疾患診療ガイドライン。2002¹⁾より作成)

い。それと逆に血清コレステロール 220 mg/dl 以上であっても、他の動脈硬化に関するリスクのない患者では 240 mg/dl までは治療の対象にならない。

相対リスクから絶対リスクへ

米国の 35 万人の男性を 12 年間前向き調査した The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) では血清コレステロールと冠動脈疾患による死亡率は強く正相関しており、コレステロールが正常範囲でも 220 より、180、さらに 140 mg/dl と低下するほど死亡率が低下している (“the lower the better”)²⁾。わが国ではこのような前向きの大規模疫学調査はほとんどないが、横断的な調査はいくつか存在し、MRFIT の相対リスクとよく符合する (図 2)³⁾。たとえば、コレステロール値が 200 mg/dl のときの冠動脈疾患の相対危険度を 1 とすると、220 mg/dl では 1.5、240 mg/dl では 2 となる。一方で、冠動脈疾患の絶対リスクについて考えると、同じ血清コレステロールでも、欧米ではわが国と比較して 3~10

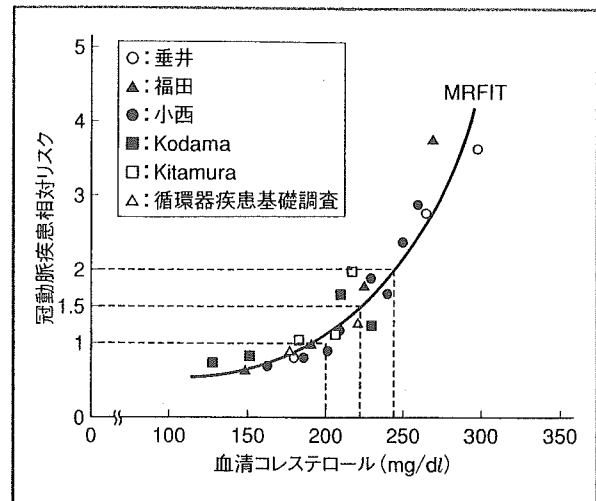


図2 血清コレステロール値と冠動脈疾患の相対リスク

相対的なリスクの増加は MRFIT とわが国のデータで近似している。

MRFIT: The Multiple Risk Factor Intervention Trial
(日本動脈硬化学会。高脂血症診療ガイドライン。1997³⁾より改変)

倍であり大きく異なる⁴⁾。MRFIT と同様、Framingham study と J-LIT の相対リスクはよく近似しているが、絶対リスクは大きく異なる (図 3)。

チャートまたは計算式による グローバルリスク評価が重要である

ヨーロッパ動脈硬化学会、心臓学会、高血圧学会の合同 GL は、絶対リスクに基づき一人一人の患者に適応できる GL を設定している⁵⁾。合同 GL のチャートを図 4⁵⁾ に示すが、個人個人の絶対リスクを簡単に判定できる非常に大きな利点がある。一方、米国では、2001 年 5 月に米国コレステロールプログラムの第 3 版 (NCEP-ATP III) を発表した⁶⁾。個々の患者の危険因子の数を数え、それを複数有する患者においては今後 10 年間における冠動脈疾患の発症頻度 (絶対リスク) を Framingham study のスコア表に基づいて算出する方法をとっている (表 1)⁷⁻⁹⁾。

日本動脈硬化学会は、J-LIT に基づいた個々の患者のグローバルリスクに基づいて診療できる新しい GL (2002 年度版) を公表した^{1,10-15)}。この GL では、第 1 段階としてスクリーニングを目的

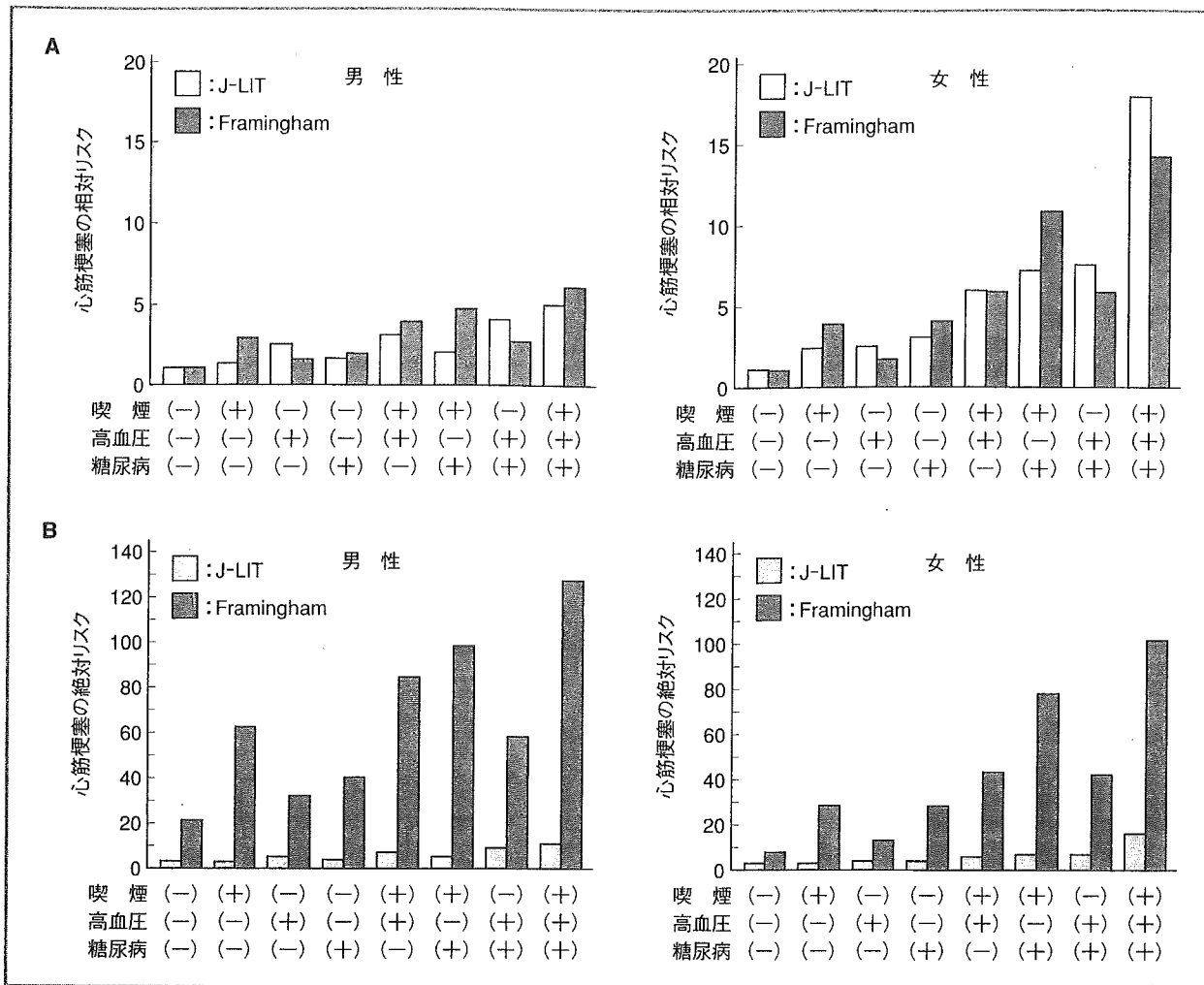


図3 J-LIT チャートおよび Framingham score により計算された危険因子別の心筋梗塞のリスク
 A: 相対リスクの対比。相対リスクは米国とわが国で近似している。
 B: 絶対リスクの対比。絶対リスクは米国とわが国で大きく異なる。
 (J-LIT に基づき作図)

とした高脂血症の診断基準を設けた。スクリーニングのための高コレステロール血症の基準は、従来と同様に LDL-C 値 140 mg/dl 以上、血清総コレステロール値 220 mg/dl 以上とした。第 2 段階として、冠動脈疾患のリスクが高く、治療の必要性の高い患者を同定するために、冠動脈疾患の有無、および LDL-C 以外の主要冠危険因子（加齢、高血圧、糖尿病、喫煙、冠動脈疾患の家族歴、低 HDL-C 血症）の合併する数により患者をカテゴリー別に分類した。そして、リスクの高い患者をより強力に治療するため、おのおののカテゴリーに属する患者の治療目標値を設定した。治療目標値

は、主要冠危険因子がない場合は LDL-C 値 160 mg/dl 未満、二次予防の場合には LDL-C 値 100 mg/dl 未満とし、危険因子が 1 または 2 個の場合は LDL-C 値 140 mg/dl 未満、3 または 4 個以上の場合には 120 mg/dl 未満とした。目標到達の治療手順は一次予防ではライフスタイルの改善をまず行い、次いで薬物治療を行うことを原則とした。

ここで、「危険因子のなかになぜ肥満が含まれないか？」という疑問をもつ人もいるかと思われる。これは統計学的に分析すると、すべての肥満が単独で動脈硬化症のリスクになっているわけで

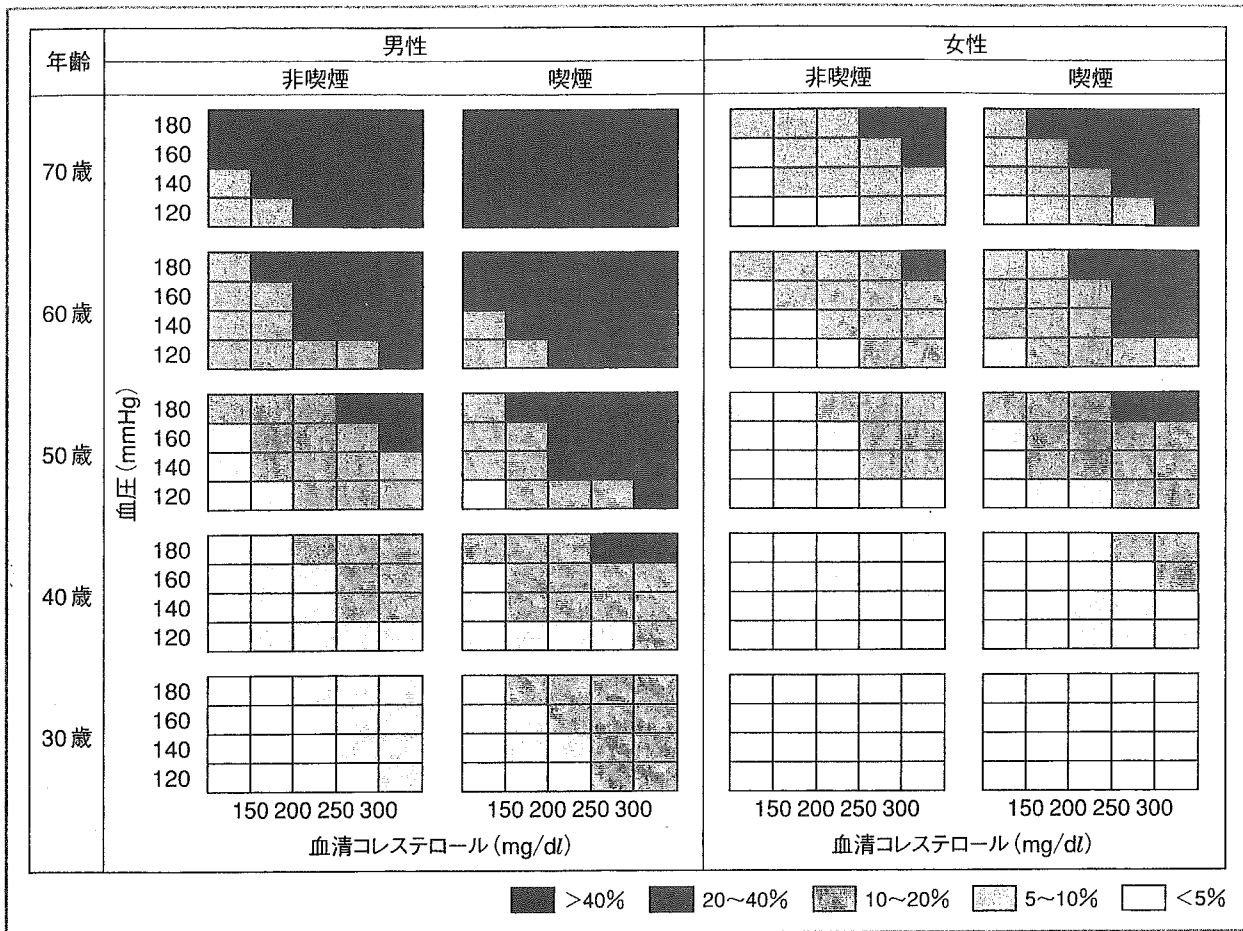


図4 非糖尿病患者の冠グローバルリスクの評価チャート
 ヨーロッパの高血圧学会，糖尿病学会，動脈硬化学会合同委員会による。
 (Wood D, et al. Atherosclerosis 1998 ; 140 : 199-270⁵⁾より)

表1 Framingham score による10年間のリスク評価 (ATP III による)

年齢		血清総コレステロール (mg/dl)					HDL-コレステロール (mg/dl)			
年齢	ポイント	年齢	20~39	40~49	50~59	60~69	70~79	HDL	ポイント	
20~34	-9	<160	0	0	0	0	0	≥60	-1	
35~39	-4	160~199	4	3	2	1	0	50~59	0	
40~44	0	200~239	7	5	3	1	0	40~49	1	
45~49	3	240~279	9	6	4	2	1	<40	2	
50~54	6	≥280	11	8	5	3	1			
55~59	8							血圧 (mmHg)		
60~64	10							収縮期血圧	非治療	治療
65~69	11	年齢	20~39	40~49	50~59	60~69	70~79	<120	0	0
70~74	12	非喫煙	0	0	0	0	0	120~129	0	1
75~79	13	喫煙	8	5	3	1	0	130~139	1	2
								140~159	1	2
								≥160	2	3

判定表																			
総合ポイント	<0	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	≥17
10年間のリスク (%)	<1	1	1	1	1	1	2	2	3	4	5	6	8	10	12	16	20	25	≥30

(馬淵 宏. The Lipid 2003 ; 14 : 267-75⁹⁾より)

表2 日本のガイドラインと米国のATP IIIの対比

	日本の患者のカテゴリー			LDL-C管理目標値 (mg/dl)		ATP IIIの患者カテゴリー		
	冠動脈疾患	他の冠危険因子	絶対リスク*	日本	米国	冠動脈疾患	他の冠危険因子	絶対リスク*
A	-	0		< 160	< 160	-	0	
B1	-	1	0.5%	< 140		-	1	
B2		2	1.0%	< 130	2+		< 10%	
B3		3	2.1%			< 120	10~20%	
B4		4	4.4%	< 100	CHD-Eq	> 20%		
C	+		12.2%	< 100	< 100	+		

* 10年間。糖尿病があればB3とする。

CHD-Eq: 冠動脈疾患をすでに保有するのと同等

(日本動脈硬化学会編。動脈硬化性疾患診療ガイドライン。2002¹⁾より改変)

はなく、肥満によって発症するGLがとりあげた危険因子を通じてリスクとなっているため、カテゴリー分類のための危険因子から省いたのである。また、糖尿病単独でB3となった理由を簡単に述べる。前述したように動脈硬化症の絶対リスクは危険因子の数の増加に伴い指数関数的に増加するが、特に糖尿病単独の相対リスクの増加が大きい。たとえば、欧米では2~6倍、わが国では久山町研究では2.6倍、J-LIT研究の女性で3倍、男性で1.7倍である。このことから糖尿病の危険因子としての寄与度は他のものよりきわめて大きいと考えB3としている。

患者カテゴリー別治療目標値 — 日米の比較

上述のように、個々の患者のグローバルリスクは冠動脈疾患の危険因子がいくつあるかによって大きく異なり、危険因子の数が多くなればなるほど絶対リスクは指数関数的に増加する(図1)。注意すべきは、個々の因子がたとえ軽度であってもこのことがあてはまる点である。表2に日本のGLと米国のATP IIIの比較を示す。患者のカテゴリーをグローバルリスクに基づきA, B1, B2, B3, B4, Cの6段階に分類し、それぞれの治療の目標値を設定した¹⁾。

冠動脈疾患がなく、他の危険因子もない症例(カテゴリーA)ではLDL-Cの治療目標値を160 mg/dl未満とする。これと対照的に、すでに冠

動脈疾患を発症している症例(カテゴリーC)のLDL-Cの治療目標値を100 mg/dl未満とする。また、カテゴリーB1とB2, ならびにB3とB4はLDL-Cに関しては同じ治療目標値であるが、他のリスクの重みが異なるため、B1よりはB2, B3よりはB4で、グローバルリスクの管理をより認識して危険因子を減らしてもらうためのGLとなっている。GLの表に示した治療の目標値をみると、米国のATP IIIのものときわめて類似しているが、それぞれのカテゴリーでの10年間での絶対リスクは日本において米国の1/5~1/10であることを認識する必要がある。さらに、米国内でもヨーロッパでもそれぞれの地域や人種で絶対リスクが異なることは明らかであることが示されており、今後はリスクの評価をそれぞれの地域に適應できるように一定の補正を行うか、独自のリスク評価基準を設定する必要がある¹⁶⁾。

LDL-C, HDL-Cの変動と グローバルリスク

LDL-Cは動脈硬化症の危険因子であり、HDL-Cは負の危険因子である。これらが、グローバルリスクにどの程度影響するかを図5Aに示した。まずHDL-Cを固定して(この場合は50 mg/dlに)LDL-Cの変動のグローバルリスクに与える影響を考える。二次予防では、LDL-Cは100 mg/dlまで低ければ低いほどメリットが大きいことがわかる。さらにこれ以下に下げた場合のメリットも

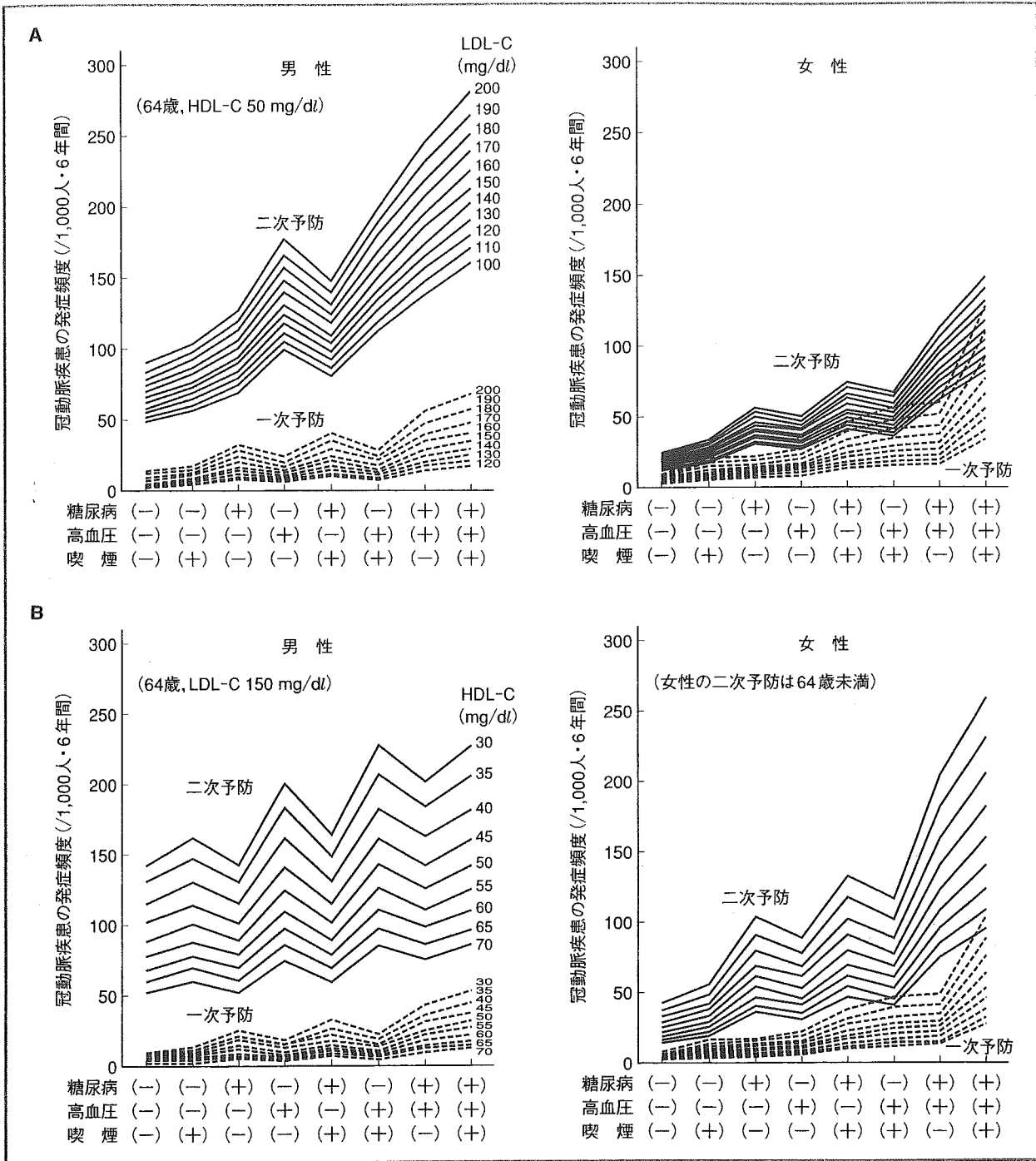


図5 危険因子別の LDL-C および HDL-C と冠動脈疾患発症頻度 (/1,000 人・6 年間)

A: LDL-C が 1mg/dl 減少すれば、冠動脈疾患のリスクは一次予防で 1.7%，二次予防で 0.6%低下する。

B: HDL-C が 1mg/dl 上昇すれば、冠動脈疾患のリスクは一次予防で 3.5%，二次予防で 3.0%低下する。

(J-LIT に基づき作図)

推測される。一方、一次予防の場合は状況がかなり異なり、LDL-C 120 mg/dl でほとんど平坦になっており、これ以上 LDL-C を下げてもメリットがきわめて少ないことが推測される。

次に LDL-C を固定して (図の場合は 150 mg/dl)，HDL-C を変数とし、その変動によるグローバルリスクに与える影響を考える (図 5B)。二次予防では HDL-C が 70 mg/dl まで、高ければ

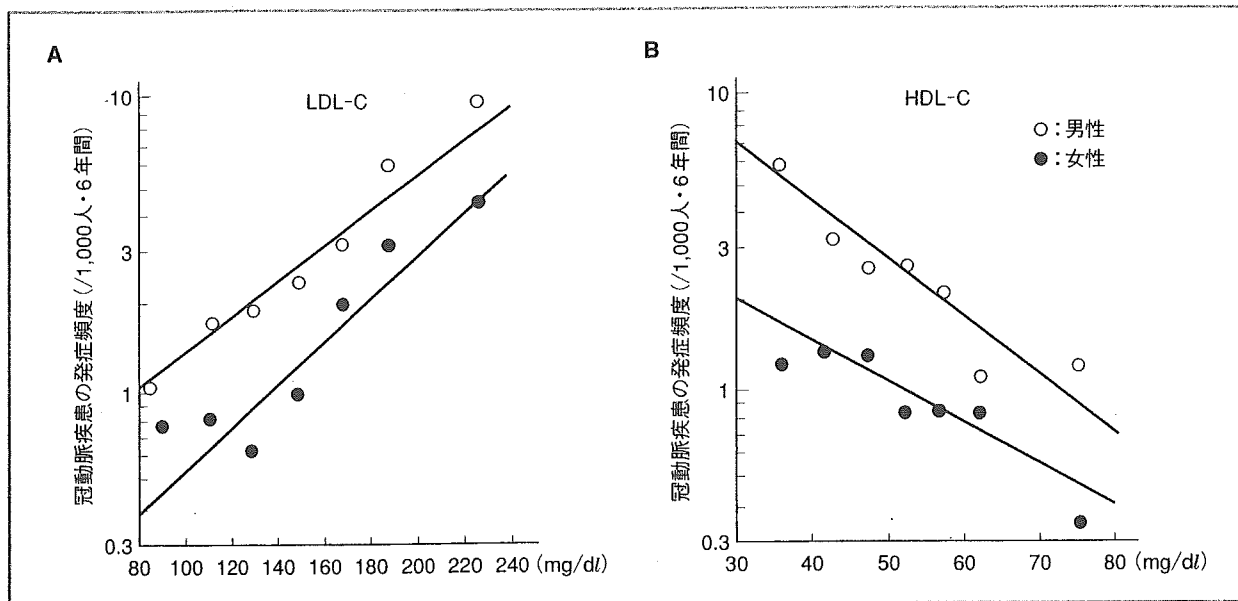


図6 血清 LDL-C と HDL-C と冠動脈疾患発症頻度の関係（一次予防）
LDL-C と正相関（A），HDL-C と負の相関（B）を示す。
（J-LIT に基づき作図）

高いほどよいし、さらに上げた場合のメリットも示唆される。一方で、一次予防では 70 mg/dl でグラフがほとんど平坦となり、それ以上 HDL-C を上げた場合のメリットは期待できない。

以上から LDL-C の低下と同時に HDL-C を上昇させる治療が積極的に行われるべきである（図6）。

メタボリックシンドロームを日本人でとりあげるべきか？

近年、動脈硬化症の発症の成因としてのメタボリックシンドロームの概念が世界的に非常に重視されてきている。病態としては従来 syndrome X¹⁷⁾、死の四重奏¹⁸⁾、インスリン抵抗性症候群¹⁹⁾、内臓脂肪症候群²⁰⁾、マルチプルリスクファクターシンドロームとよばれてきたものである。その頻度は、米国では NCEP-ATP III の基準に照らして、男女ともに年齢とともに増加し、60 歳代で男女ともに一般人口のおよそ 40% を占めることが示されている²¹⁾。わが国における一般人口での頻度は、上述の基準に準拠して診断した場合、男性で女性の数倍あり、60 歳代の男性では一般人口の約 20% である。また、各コンポーネント

の出現頻度をみると男女とも高血圧（130/85 mmHg 以上）が最も高く、逆に低 HDL 血症（HDL-C < 40 mg/dl）の出現頻度は低い（小林淳二、未発表データ）。

このようにメタボリックシンドロームは一般人口に占める割合がきわめて高頻度であり、動脈硬化症のハイリスクであることから、今後、高脂血症の治療をするにあたり、LDL-C の評価とともにその存在を常に念頭におく必要があると思われる。

おわりに

以上、動脈硬化性疾患診療 GL におけるリスク評価の基本的な考え方について述べた。本 GL は臨床医に動脈硬化性疾患の予防や治療判断のための一指針を提供するものであるが、個々の患者の治療目標や治療手段の最終判断は直接の臨床医によるものである。さらに、このように設定された診療 GL も基礎研究、臨床研究の進歩によって時代とともに変遷するのは当然であることを付け加える。今後とも最良の GL の作成に向けてわが国独自のエビデンスを得る努力が必要であろう。

■ 文献

- 1) 日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患診療ガイドライン. 2002.
- 2) Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986 ; 256 : 2823-8.
- 3) 日本動脈硬化学会. 高脂血症診療ガイドライン. 1997.
- 4) Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995 ; 274 : 131-6.
- 5) Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice : Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998 ; 140 : 199-270.
- 6) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001 ; 285 : 2486-97.
- 7) Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998 ; 97 : 1837-47.
- 8) Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations : A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999 ; 100 : 1481-92.
- 9) 馬淵 宏. J-LITに基づいたグローバルリスク評価. *The Lipid* 2003 ; 14 : 267-75.
- 10) ワークショップ—動脈硬化リスクファクター管理基準設定に向けて. *動脈硬化* 2000 ; 28 (Suppl) : 94-7.
- 11) 21世紀の動脈硬化診療ガイドライン. EBMに基づくガイドラインの設定—動脈硬化ガイドラインの提案. *動脈硬化* 2001 ; 29 (Suppl) : 201-6.
- 12) 馬淵 宏, 北 徹, 松崎益徳, ほか. J-LIT チャート 1, 日本人における冠動脈疾患の一次予防—冠危険因子の影響. *動脈硬化* 2001 ; 29 (Suppl) : 296.
- 13) 馬淵 宏, 北 徹, 松崎益徳, ほか. J-LIT チャート 2, 日本人における冠動脈疾患の一次予防—冠危険因子の影響. *動脈硬化* 2001 ; 29 (Suppl) : 296.
- 14) Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, et al ; J-LIT Study Group. Japan Lipid Intervention Trial. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease : Secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J* 2002 ; 66 : 1096-100.
- 15) Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, et al ; J-LIT Study Group. Japan Lipid Intervention Trial. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002 ; 66 : 1087-95.
- 16) Menotti A, Lanti M, Puddu PE, et al. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations : A reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart* 2000 ; 84 : 238-44.
- 17) Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 ; 37 : 1595-607.
- 18) Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989 ; 149 : 1514-20.
- 19) DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991 ; 14 : 173-94.
- 20) Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, et al. Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 1994 ; 107 : 239-46.
- 21) Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults : Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002 ; 287 : 356-9.

メタボリックシンドロームと 動脈硬化性疾患診療ガイドライン ―高齢者への適用―

小林 淳二* 馬淵 宏**

KEY WORD

メタボリックシンドローム
動脈硬化性疾患
高齢者
内臓脂肪蓄積

POINT

- 本邦でのメタボリックシンドロームにおいて、一般人口における頻度は、女性よりも男性で高い。
- メタボリックシンドロームの診断に、腹囲の測定は必須である。
- 内臓脂肪は種々の生理活性物質を分泌する腺である。
- 高齢者でもメタボリックシンドロームの考えを考慮して診療にあたるべきである。
- 危険因子の重なりにより冠動脈疾患絶対危険度は指数関数的に増大する。

0387-1088/05/4500/論文/JCLS

はじめに

日本動脈硬化学会は1997年に高脂血症診療ガイドラインを設定し、高コレステロール血症に対する診断基準や治療目標値などを提言してきた。治療に関して、患者をカテゴリー分類し、冠動脈疾患の危険因子を1個以上有する患者はすべてカテゴリーBとして扱い、LDLコレステロール120 mg/dL未満、総コレステロール値200 mg/dL未満を治療目標値とした。一方で、高コレステロール血症以外のリスクの重要性が十分反映していないことなどの問題点も指摘されていた。そこで、その問題点を改善すべ

く、集積されてきたわが国のエビデンスに基づき、2002年版動脈硬化性疾患診療ガイドラインが公表され、さらに2004年、高脂血症治療ガイドラインがまとめられた。一方、高コレステロール血症以外のリスクとして掲げられている高血圧、糖尿病、低HDLコレステロール血症などは、たとえ個々の程度は軽症であってもそれらが重なることにより、冠動脈硬化症のリスクを著明に増大させることが明らかになっている。このリスクの集積という考え方こそ、まさにメタボリックシンドロームの概念の基本である。

本稿では、動脈硬化性疾患診療ガイドライン、また動脈硬化性疾患診療におけるメタボリックシンドロームを考慮することの必要性について概説し、さらにガイドラインを高齢者にどのように適用するかについても述べることとする。

*こばやし じゅんじ：金沢大学大学院医学系研究科生活習慣病講座

**まぶち ひろし：金沢大学大学院医学系研究科脂質研究講座

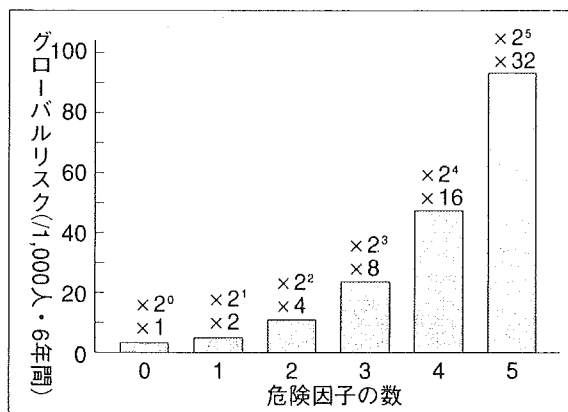


図1 危険因子の重なりとグローバルリスク

危険因子：糖尿病、高血圧、喫煙、冠動脈疾患家族歴、低HDLコレステロール血症（危険因子数の増加に伴い冠動脈疾患絶対危険度は指数関数的に増大する）。（文献13より作図）

個々の危険因子からグローバルリスクへ

動脈硬化は多くの場合、危険因子を背景に発症、進展するので診療ガイドラインもこれらの因子を考慮することが特に重要である。この考え方の基本になったのは Framingham study である。コレステロール値が同一であっても、ほかの危険因子の有無により心血管イベントを起こす確率が大きく異なることが明らかになり、本邦での J-LIT のデータでもそのことが示されている（図1）。従来のガイドラインに設定されていた血清コレステロールの適正域 200 mg/dL が適切か否かは、ほかの危険因子を網羅した患者の背景を評価することなしに判定できないことである。それと逆に、血清コレステロール 220 mg/dL 以上であっても、他の動脈硬化に関するリスクのない患者では 240 mg/dL までは治療の対象にならない。

相対リスクから絶対リスクへ

米国の 35 万人の男性を 12 年間前向き調査した The multiple risk factor intervention trial (MRFIT) では、血清総コレステロール値と冠動脈疾患による死亡率は強く正相関しており、

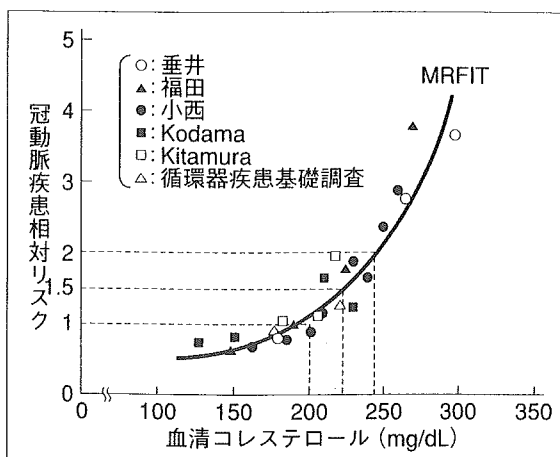


図2 血清総コレステロール値と冠動脈疾患の相対危険率

相対的な危険度の増加は MRFIT とわが国のデータで近似している（日本動脈硬化学会：高脂血症診療ガイドライン、1997 より改変引用）

血清総コレステロール値が正常範囲でも、220 より 180、さらに 140mg/dL と低下するほど死亡率が低下している（“the lower the better”）¹⁾。本邦では、このような前向きの大規模疫学調査はほとんどないが、横断的な調査はいくつか存在し、MRFIT の相対リスクとよく符合する（図2）。一方、絶対リスクについて考えると、同じ血清総コレステロール値でも、欧米では本邦と比較して 3~10 倍であり大きく異なる²⁾。MRFIT と同様、Framingham study と J-LIT の相対リスクはよく近似しているが、絶対リスクは大きく異なる（図3）。

チャートまたは計算式によるグローバルリスク評価が重要である

ヨーロッパ動脈硬化学会、心臓学会、高血圧学会の合同ガイドラインは絶対リスクに基づき、一人ひとりの患者に適応できるガイドラインを設定している³⁾。合同ガイドラインのチャートを図4に示すが、個人個人の絶対リスクを簡単に判定できる非常に大きな利点がある。一方、米国では、2001年5月に NCEP-ATP III を発表した⁴⁾。個々の患者の危険因子の数を数え、それを複数有する患者においては、今後 10 年間

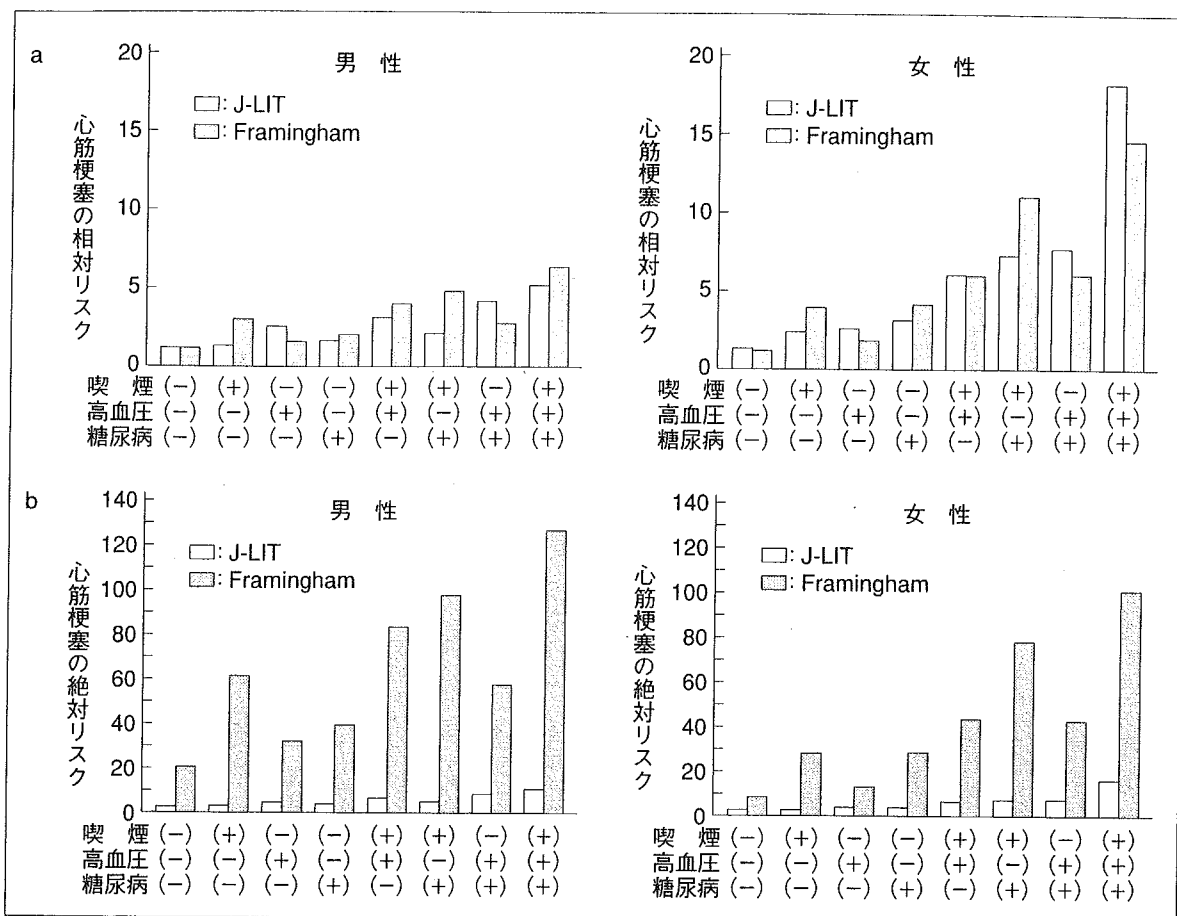
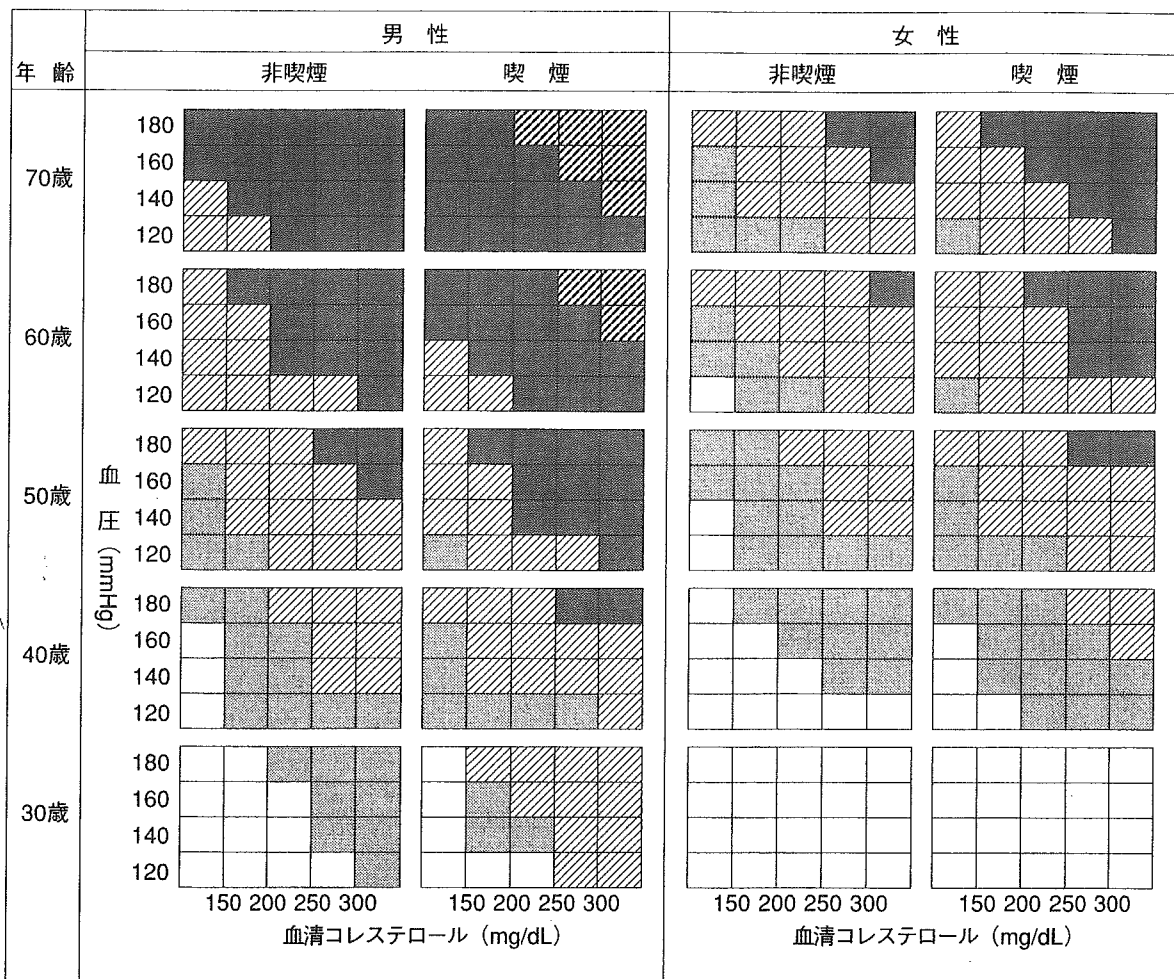


図3 a: J-LITチャートおよび Framingham Score により計算された危険因子別の相対リスクの対比(相対リスクは米国とわが国で近似している.)
 b: J-LITチャートおよび Framingham Score により計算された危険因子別の絶対リスクの対比(絶対リスクは米国とわが国で大きく異なる.)
 (J-LITに基づき作図)

における冠動脈疾患の発症頻度(絶対リスク)を Framingham study のスコア表に基づいて算出する方法をとっている(表1)^{5, 6)}. 一方日本動脈硬化学会は, J-LIT に基づいた個々の患者のグローバルリスクに基づいて診療できる新しいガイドライン(2002年度版)を公表した⁷⁻¹³⁾. 本ガイドラインの第1段階として, スクリーニングを目的とした高脂血症の診断基準を設けた. スクリーニングのための高コレステロール血症の基準は, 従来と同様に LDLコレステロール値 140 mg/dL 以上, 血清総コレステロール値 220 mg/dL 以上とした. 第2段階として, 冠動脈疾患のリスクが高く治療の必要性の高い患者を同定するために, 冠動脈疾患の有無, および LDLコレステロール以外の主要冠危険因子(加

齢, 高血圧, 糖尿病, 喫煙, 冠動脈疾患の家族歴, 低 HDL コレステロール血症)の合併する数により患者をカテゴリー別に分類した. そして, リスクの高い患者をより強力に治療するため, それぞれのカテゴリーに属する患者の治療目標値を設定した. 治療目標値は, 主要冠危険因子がない場合は LDLコレステロール値 160 mg/dL 未満, 二次予防の場合には LDLコレステロール値 100 mg/dL 未満とし, 主要冠危険因子が1または2個の場合は LDLコレステロール値 140 mg/dL 未満, 3または4個以上の場合は 120 mg/dL 未満とした. 注目すべき点は, 上述した LDLコレステロール以外の主要冠危険因子(加齢, 高血圧, 糖尿病, 喫煙, 冠動脈疾患の家族歴, 低 HDLコレステロール血症)の



>40%
 20~40%
 10~20%
 5~10%
 <50%

図4 非糖尿病患者の冠グローバルリスクの評価チャート(ヨーロッパの高血圧学会, 糖尿病学会, 動脈硬化学会合同委員会)(文献3より引用)

中で、高血圧、糖尿病、低HDLコレステロール血症は、以下に述べるメタボリックシンドロームの診断基準の構成要素の一つになっている。ここでメタボリックシンドロームの診断のための構成要素にLDLコレステロールが含まれないのは、確立された動脈硬化性疾患の危険因子であるLDLコレステロールとメタボリックシンドロームとを並列的に考慮すべきである、という考えに起因する。

患者カテゴリー別治療目標値： 日米の比較

表2に、日本のガイドラインと米国のATPⅢを比較したものを示す。

患者のカテゴリーをグローバルリスクに基づきA, B1, B2, B3, B4, Cの6段階に分類し、それぞれの治療の目標値を設定した¹³⁾。冠動脈疾患がなく、ほかの危険因子もない症例(カテゴリーA)では、LDLコレステロールの治療目標値を160 mg/dL未満とする。これと対照的に、既に冠動脈疾患を発症している症例(カテゴリーC)のLDLコレステロールの治療目標値を100 mg/dL未満とする。また、カテゴリーB1とB2、ならびにB3とB4はLDLコレステロールに関しては同じ治療目標値であるが、ほかのリスクの重みが異なるため、B1よりはB2、B3よりはB4で、グローバルリスクの管理をより認識して危険因子を減らしてもらうためのガイドラインとなっている。ガイドラインの表

表1 Framingham point scoreによる10年間のリスク評価(ATP IIIによる)

年齢	ポイント	血清総コレステロール					HDL コレステロール			
		年齢	20~39	40~49	50~59	60~69	70~79	HDL	ポイント	
20~34	-9	<160	0	0	0	0	0	≥60	-1	
35~39	-4	160~199	4	3	2	1	0	50~59	0	
40~44	0	200~239	7	5	3	1	0	40~49	1	
45~49	3	240~279	9	6	4	2	1	<40	2	
50~54	6	≥280	11	8	5	3	1	収縮期血圧		
55~59	8	喫煙						非治療	治療	
60~64	10	年齢	20~39	40~49	50~59	60~69	70~79	<120	0	0
65~69	11	非喫煙	0	0	0	0	0	120~129	0	1
70~74	12	禁煙	8	5	3	1	0	130~139	1	2
75~79	13							140~159	1	2
								≥160	2	3

判定表																			
総合ポイント	<0	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	≥17
10年間のリスク	<1%	1%	1%	1%	1%	1%	2%	2%	3%	4%	5%	6%	8%	10%	12%	16%	20%	25%	≥30%

(馬淵 宏：J-LITに基づいたグローバルリスク評価。The Lipid 14：267-275、2003より引用)

表2 日本のガイドラインと米国のATP IIIの対比(文献13より改変引用)

	日本の患者カテゴリー			LDL-C管理目標値(mg/dL)		ATP IIIの患者カテゴリー		
	冠動脈質感	他の冠危険因子	絶対リスク*	日本	米国	冠動脈疾患	他の冠危険因子	絶対リスク*
A	-	0		<160	<160	-	0	
B1		1	0.5%	<140			1	
B2		2	1.0%		<130	-	2+	<10%
B3		3	2.1%	<120				10~20%
B4		4	4.4%		<100		CHD-Eq	>20%
C	+		12.2%	<100		+		

*10年間、糖尿病があればB3とする。

に示した治療の目標値をみると、米国のATP IIIのものと極めて類似しているが、それぞれのカテゴリーでの10年間の絶対リスクは日本と米国で大きく異なる点も認識する必要がある。

メタボリックシンドロームを考慮した動脈硬化性疾患診療の必要性について

近年、動脈硬化性疾患の発症の成因の1つとしてメタボリックシンドロームの概念が世界的

に重視されている。肥満、高血糖、高トリグリセライド血症、高血圧、低HDLコレステロール血症は、たとえ軽度であってもこれらの危険因子が重なった状態がメタボリックシンドロームであり、現在、世界的にその頻度が増加している。米国ではNCEP ATP IIIの基準に照らして、男女ともに年齢とともに増加し、60代で男女ともに一般人口のおよそ40%を占める¹⁴⁾。本邦でのメタボリックシンドロームの一般人口での頻度は、上述の基準に準拠して診断した場

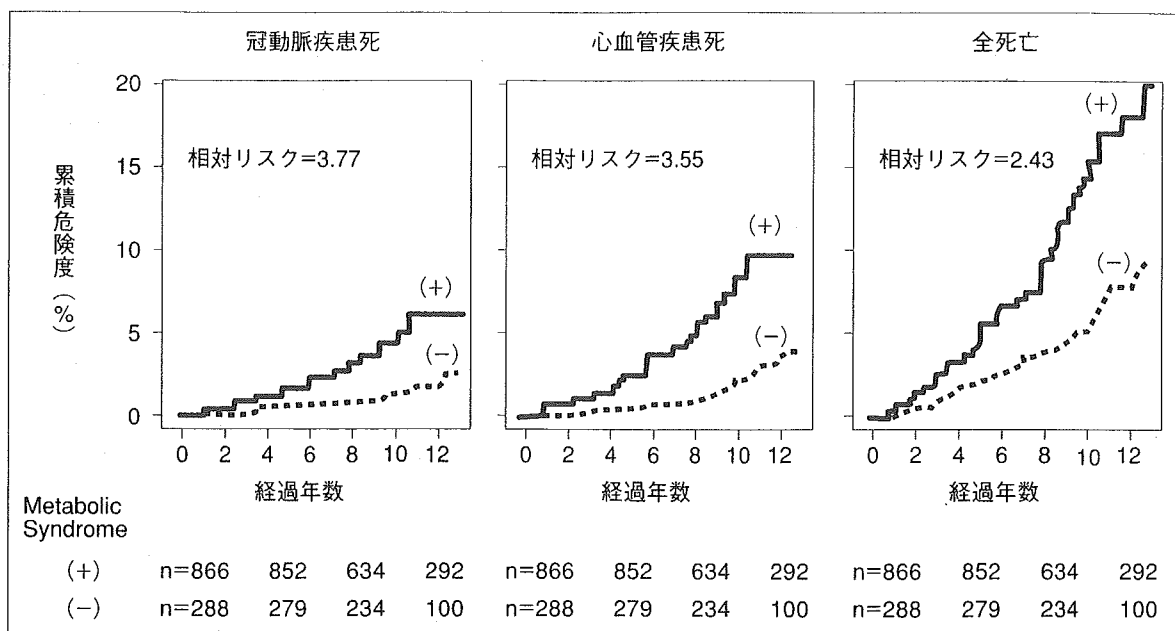


図5 メタボリックシンドロームの有無と冠動脈疾患の出現頻度
(The first prospective population based cohort study) (文献25より引用)

合、男性で女性の数倍であり、60代の男性では一般人口の約20%である。最近公表された本邦のメタボリックシンドロームの診断基準では、ウエスト径85 cm以上(男性)、90 cm以上(女性)が必須項目であり、ほかに高脂血症、高血圧、高血糖の3項目中2項目以上を満たすとメタボリックシンドロームと診断される。メタボリックシンドロームを有する者と有さない者で、心血管イベントの危険がどれだけ違うかを前向きに観察した成績がある。海外でも本邦でもメタボリックシンドロームを有することにより、心血管イベントの危険性が数倍に増加することが示されている(図5)。メタボリックシンドロームの病態は、従来 Syndrome X¹⁵⁾、死の四重奏¹⁶⁾、インスリン抵抗性症候群¹⁷⁾、内臓脂肪症候群¹⁸⁾、マルチプルリスクファクターシンドロームと呼ばれてきたものである。

本邦では、その根本に存在する原因として、早くから内臓型肥満が注目されてきた¹⁹⁾。内臓脂肪は単なるエネルギーの貯蔵庫ではなく、種々の生理活性物質を分泌する腺であることも明らかになってきている。血圧を上げるアンジオテンシノーゲン、インスリン抵抗性を高める TNF

-α、血液を固まりやすくする PAI-1 など、血管壁を傷害する原因物質が内臓脂肪から放出されている。

近年、生活習慣、生活様式の欧米化に伴い、日本においても肥満者の割合が増加している。肥満には内臓に脂肪が蓄積するタイプの内臓型肥満と、皮膚の下の組織に脂肪が蓄積する皮下型肥満があることは周知となっているが、運動すると皮下脂肪より内臓脂肪の方が減少しやすく、摂取カロリーが増加すると内臓脂肪が増加しやすいという特徴がある。目安として、腹囲が男性は85 cm、女性は90 cm以上で内臓脂肪蓄積のサインになる。このように、メタボリックシンドロームは一般人口に占める割合が極めて高頻度であり、動脈硬化性疾患のハイリスクであることが証明されていることから、今後、高脂血症の治療を進めるに当たり、LDLコレステロールの評価とともにその存在を常に念頭に置く必要があると思われる。

ガイドラインの高齢者への適用

動脈硬化性疾患診療ガイドラインは65歳ま

でを対象としたものであるが、世界一の長寿国である日本では65歳以上の高脂血症患者も少なくない。欧米での報告では、コレステロールと冠動脈疾患の関連が高齢者でも存在するという報告²⁰⁾と存在しないという報告²¹⁾がある。わが国の大規模臨床研究であるJ-LITでも、70歳までのエビデンスが得られている^{11, 12)}。また、わが国で高齢者高コレステロール血症患者を対象に行ったPATE研究でも、スタチンによる治療が動脈硬化性疾患の一次予防に有効である可能性が示された²²⁾。また、比較的小規模の介入研究ではあるが、わが国の冠動脈疾患を合併した高齢者では、正常コレステロール値であってもスタチンによる治療が再発を予防することが示されている²³⁾。

最近、端野、杜警町での地域一般住民の追跡調査により、メタボリックシンドロームの心疾患発症のリスクは65歳未満で1.7、一方、65歳以上では5.7と報告されている²⁴⁾。このことは、高齢者でもメタボリックシンドロームを重視すべきであることを示唆している。一方75歳以上の高齢者では、コレステロール値と冠動脈疾患のエビデンスは一定していないので、個々の患者の医学的、社会的背景を考慮して主治医の判断で対応すべきである。

おわりに

以上、動脈硬化性疾患診療ガイドラインにおけるリスク評価の基本的な考え方について述べた。本ガイドラインは、臨床医に動脈硬化性疾患の予防や治療判断のための一指針を提供するものであるが、個々の患者の治療目標や治療手段の最終判断は直接の臨床医によるものである。さらに、このように設定された診療ガイドラインも、基礎研究、臨床研究の進歩によって時代とともに変遷するのは当然であることを付け加える。今後とも最良のガイドラインの作成に向けて、わが国独自のエビデンスを得る努力が必要であろう。

文 献

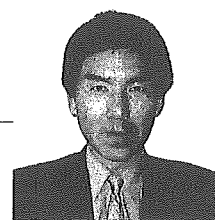
- 1) Stamler J et al : Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356, 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 256 : 2823-2828, 1986.
- 2) Verschuren WM et al : Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 274 : 131-136, 1995.
- 3) Wood D et al : Prevention of coronary heart disease in clinical practice : recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 140 : 199-270, 1998.
- 4) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285 : 2486-2497, 2001.
- 5) Wilson PW et al : Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97 : 1837-1847, 1998.
- 6) Grundy SM et al : Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 100 : 1481-1492, 1999.
- 7) ワークショップ：動脈硬化リスクファクター管理基準設定に向けて。動脈硬化 28(Suppl) : 94-97, 2000.
- 8) 21世紀の動脈硬化診療ガイドライン—EBMに基づくガイドラインの設定—動脈硬化ガイドラインの提案。動脈硬化 29(Suppl) : 201-206, 2001.
- 9) 馬淵 宏ほか：J-LIT チャート1、日本人における冠動脈疾患の一次予防—冠危険因子の影響—。動脈硬化 29(Suppl) : 296, 2001.
- 10) 馬淵 宏ほか：J-LIT チャート2、日本人における冠動脈疾患の一次予防—冠危険因子の影響—。動脈硬化 29(Suppl) : 296, 2001.
- 11) Mabuchi H et al ; J-LIT Study Group. Japan Lipid Intervention Trial : Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients

- with hypercholesterolemia and coronary heart disease: secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J* **66** : 1096-1100, 2002.
- 12) Matsuzaki M et al ; J-LIT Study Group. Japan Lipid Intervention Trial : Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* **66** : 1087-1095, 2002.
 - 13) 日本動脈硬化学会編 : 動脈硬化性疾患診療ガイドライン. 2002.
 - 14) Ford ES et al : Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* **287** : 356-359, 2002.
 - 15) Reaven GM : Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* **37** : 1595-1607, 1988.
 - 16) Kaplan NM : The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* **149** : 1514-1520, 1989.
 - 17) DeFronzo RA and Ferrannini E : Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* **14** : 173-194, 1991.
 - 18) Nakamura T et al : Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* **107** : 239-246, 1994.
 - 19) Tokunaga K et al : A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obes* **7**(5) : 437-445, 1983.
 - 20) Benfante R and Reed D : Is elevated serum cholesterol level a risk factor for coronary heart disease in the elderly? *JAMA* **263**(3) : 393-396, 1990.
 - 21) Krumholz HM et al : Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. *JAMA* **272**(17) : 1335-1340, 1994.
 - 22) Ito H et al : A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly : the pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE). *J Atheroscler Thromb* **8** : 33-44, 2001.
 - 23) Chikamori T et al : Efficacy of cholesterol-lowering treatment in Japanese elderly patients with coronary artery disease and normal cholesterol level using 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *J Cardiol* **35** : 95-101, 2000.
 - 24) 竹内 宏ほか : 高齢者男性における Metabolic syndrome の意義一端野, 壮警町研究一. *老年医学会誌* **42** : 122, 2005.
 - 25) Lakka HM et al : The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* **288** : 2709-2716, 2002.

(執筆者連絡先) 小林淳二 〒920-8640 石川県金沢市宝町 13-1 金沢大学大学院医学系研究科生活習慣病講座



メタボリックシンドロームに対する フィブラートの役割



小林 淳二

<各 論>

1. フィブラートのEBM

Kobayashi Junji
小林 淳二¹⁾Mabuchi Hiroshi
馬渕 宏²⁾¹⁾金沢大学大学院医学系研究科生活習慣病講座(寄付講座) ²⁾同脂質研究講座(寄付講座)

はじめに

従来、脂質低下薬の中でもLDLコレステロール(LDL-C)低下作用を主とするスタチンを用いたEBMの報告が数多く、フィブラートに関する主なエビデンスは相対的には少なかった。しかし、高トリグリセリド(TG)血症は動脈硬化の有意なリスクであることが明らかとなっている昨今¹⁾、TG低下、HDLコレステロール(HDL-C)上昇を主たる作用とするフィブラートのエビデンスも続々と報告されてきている。

本稿では、フィブラートを用いた代表的な一次予防試験として、WHO Clofibrate Primary Prevention Study²⁾、Helsinki Heart Study (HHS)³⁾、the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study⁴⁾、二次予防試験として、Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT)⁵⁾、Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT)⁶⁾、Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study⁷⁾、Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS)⁸⁾について、その特徴と意義を述べることにする。

一次予防試験

WHO Clofibrate Primary Prevention Studyは、虚血性心疾患のない中年の男性(30~59歳)15,745例を対象に、実薬としてクロフィブラートを用いた二重盲検試

験である。非致死性心筋梗塞(MI)の発症率が低下したものの、総死亡率の上昇がみられた。この死亡率の上昇は、クロフィブラートの投与期間やコレステロールの低下率とは関係がなかった。

HHSではgemfibrozilが使用された。対象は4,081例の明らかな虚血性心疾患の既往のない40~55歳男性で、プラセボを対照とした二重盲検試験である。5年以上の追跡の結果、2年間のタイムラグの後には、gemfibrozilが投与された群で虚血性心疾患の発症が年々減少し、対照群での発症数との差が顕著となった。総コレステロール(TC)、LDL-Cがそれぞれ10%、11%低下、中性脂肪(TG)が35%低下、HDL-Cは11%上昇した。一方、プラセボ群では脂質の変化はなかった。心血管イベントの発症率は34%低下していた。また、その予防効果は試験開始時にHDL-Cが45 mg/dL未満の群で特に著明であった。また、二重盲検の後に長期の予後をみるため、両群にgemfibrozilをさらに3年半にわたって投与したところ、元のプラセボ群のMIの発症は40%の低下をみている。

SENDCAPでは、冠動脈疾患の既往のない2型糖尿病患者35~65歳の164例(男性117例、女性47例)が対象となった。二重盲検試験を用いて、ベザフィブラート群81例とプラセボ群83例を3~5年間観察した。試験開始3年後、ベザフィブラート群の血清TG値とTC値はプラセボ群と比較し有意に低下し、HDL-Cは有意に上昇した。また、フィブリノーゲンが低下傾向を示していた。心血管イベント発症率は、試験開始3年目で、ベザフィブラート群(7%)がプラセボ群(23%)と比較して有意に低かった(p=0.01)。また、超音波で観察し

た血管病変は両群で差がなかった。この試験は対象患者が少ないという問題はあるが、糖尿病患者を対象とした一次予防試験という点は特記すべきである。

二次予防試験

BECAITでは、対象はMIを経験した45歳以下の男性92例(年齢30~45歳)。ストックホルムの10施設の患者を対象に実施された。対象は、①MIの既往歴あり、②その発症年齢が45歳以下、③食事療法を3カ月実施した後の血清TC値が200 mg/dL以上かつ/または血清TG値が142 mg/dL以上、④冠動脈に少なくとも1カ所の90%以下の狭窄領域を有する症例、などであった。食事療法を継続したまま、ベザフィブラート(200 mg×3回/日)投与群(47例)とプラセボ投与群(45例)に無作為に分け、5年間投与した。試験開始前と試験開始2年後および5年後に定量的冠動脈造影を実施した。試験は二重盲検法で実施され、一次エンドポイントは最小血管内径の変化。試験開始後の冠動脈造影を少なくとも1回実施できた81例(ベザフィブラート群42例、プラセボ群39例)を解析対象とした。

最終造影時の最小血管内径を試験開始前の値と比較した結果、プラセボ群が0.17 mmの減少、ベザフィブラート群が0.06 mmの減少。5年間の治療効果を推計したところ、ベザフィブラートが最小血管内径の減少幅を0.13 mm抑制していた($p=0.049$)。さらに、ベザフィブラートによる最小血管内径の減少抑制は、内径狭窄が高度(狭窄率50%以上)であった領域ではほとんど認められず、軽度~中等度(狭窄率20%以上50%未満)の領域で顕著であった。狭窄率の上昇抑制効果についても同様であった。5年間の冠動脈イベント発生率を比較したところ、プラセボ群が45例中11例(16件)、ベザフィブラート群が47例中3例(3件)で、ベザフィブラート群で実に74%ものイベント抑制を示した。

VA-HITは、低HDL-C、LDL-C正常者への介入が有効であるかを検討した多施設試験である。同試験に登録されたのは、74歳以下の冠動脈疾患(CHD)(MI既往、再灌流療法既往、虚血が確認された狭心症の既往、冠動脈造影陽性)を有する症例で、低HDL-C、正LDL-C、高TGの男性2,531例を対象とした。これらをgemfibrozil群(1,264例)とプラセボ群に無作為に割り付け、5.1年間(中央値)追跡。平均年齢64歳、脂質プロファイルはTC 175 mg/dL、HDL-C 32 mg/dL、LDL-C 111 mg/dL、TG 161 mg/dLで、25%が糖尿病、57%が高

血圧を合併していた。

治療開始1年後で、gemfibrozil群ではTCとTGがそれぞれ2.8%、24.5%低下、HDL-Cは7.5%上昇し、プラセボ群と有意な差を示した。しかし、LDL-Cは3.6%上昇し、プラセボ群との間に差はなかった。一次エンドポイントである冠動脈死ないし非致死性MI(無症候性も含む)はgemfibrozil群で17.3%と、プラセボ群の21.7%に比べ相対リスクが22%減少した($p=0.006$ 、95%信頼区間0.07~0.35)。この内訳をみると、冠動脈死、非致死性MIはともにgemfibrozil群で減少していたが、有意差がみられたのは非致死性MI($p=0.024$)だけで、冠動脈死の減少は有意ではなかった($p=0.073$)。累積発症率曲線からは、この差は試験開始後1年半から2年の間に生じることが明らかになった。

二次エンドポイントである虚血イベントについては、一過性脳虚血発作、頸動脈内膜剥離術施行はgemfibrozil群で有意に減少したが、脳卒中は減少傾向にとどまり、血行再建術施行と狭心症による入院には差がなかった。安全性に関しては、総死亡の原因に有意差はなく、発癌も皮膚癌以外では有意差はなかった。副作用のうち有意差を認めたのは下痢のみで、疲労感・筋脱力感、脱落には差はなかった。

BIPは、18施設が参加した無作為二重盲検プラセボ対照試験で、MIまたは狭心症の既往をもち、TC 180~250 mg/dL、LDL-C 180 mg/dL以下(50歳未満では160 mg/dL以下)、HDL-C 45 mg/dL以下、TG 300 mg/dL未満の症例を対象とした。スクリーニング後、該当3,090例をベザフィブラート1日1回400 mg投与群またはプラセボ投与群のいずれかに無作為に割り付けた。評価可能症例はベザフィブラート群1,548例、プラセボ群1,542例で、平均追跡期間は6.2年間(範囲4.7~7.6年間)、一次エンドポイントは致死性・非致死性MIあるいは突然死の発生とした。

試験投与開始前の患者背景因子に有意差はなく(平均年齢60.1歳、男性比率91~92%、収縮期血圧133~134 mmHg、喫煙率11~12%)、血清脂質については両群ともTC 212~213 mg/dL、LDL-C 148~149 mg/dL、HDL-C 34.6 mg/dL、TG 145 mg/dLと、高脂血症の程度としては比較的軽度であった。そのため、ベザフィブラート群におけるTCとLDL-Cの低下はそれぞれ4.5%、6.5%とわずかであったが、HDL-Cは17.9%上昇し、TGは20.6%低下した。一方、プラセボ群ではほとんど不変であった。さらに、血液線溶系指標のフィブリノーゲン値はベザフィブラート群で11.8%低下した。

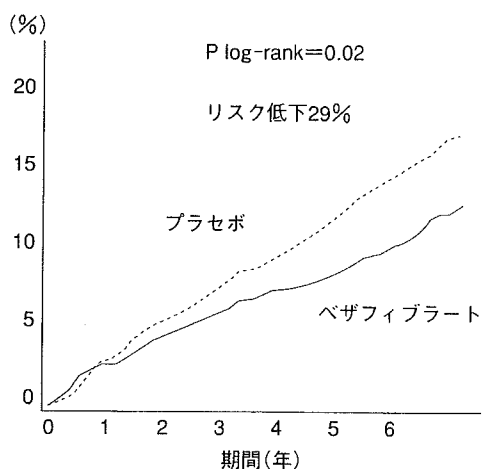


図1 BIPにおけるメタボリックシンドロームを対象としたサブ解析—心筋梗塞の発症率の比較—
(文献9より引用)

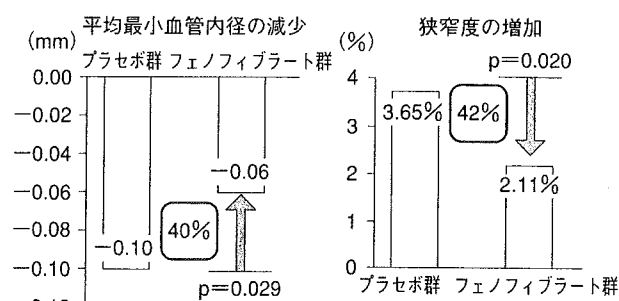


図2 フェノフィブラートの冠動脈硬化進展抑制効果 (DAIS)

平均最小血管内径(MLD)：血管内径が20%以上減少している、各区分で最も重度の高いアテローム性動脈硬化病変部位を測定し、その平均値より算出した。

狭窄度(% Stenosis)：血管内径が少なくとも20%以上減少している各区分の中で、最も狭窄している部位から算出した。

$[1 - (\text{狭窄部位の径} / \text{対照正常血管径})] \times 100$

(文献8より引用)

表1 フィブラートを用いた臨床試験

	介入方法	タイプ	期間(年)	対象人数 実薬/placebo	TC 変化率(%)	TG 変化率(%)	心血管イベント 発症率	発表年
HHS	Gem/placebo	一次予防	5	2,051/2,030	-10	-35	Gem対placebo 34%抑制	1987
SEND CAP	Beza/placebo	一次予防	3	81/83	-7.4	-32.5	Placebo 23% Beza 7%	1998
BECAIT	Beza/placebo	二次予防	5	47/45	-9.1	-31.4	Placebo 26% Beza 6%	1996
VA-HIT	Gem/placebo	二次予防	5.1	1,264/1,267	-2.8 (1年後)	-24.5 (1年後)	Placebo 21.7% Gem 17.3%	1999
BIP	Beza/placebo	二次予防	6.2	1,548/1,542	-4.5	-20.6	Placebo 15.6% Beza 13.6%	2000
DAIS	Feno/placebo	二次予防	3	198/207	-9.0	-29.4	Feno対placebo 23%抑制	2001

Gem : gemfibrozil, Beza : bezafibrate, Feno : fenofibrate.

上記のような脂質改善の結果、一次エンドポイント発症率は、ベザフィブラート群ではプラセボ群に比して9%低減したが、統計学的に有意ではなく、死亡率も両群同等であった。しかし、投与前TGが200 mg/dL以上のサブグループ459例について解析すると、一次エンドポイントの発症率はベザフィブラート群でプラセボ群に比して約40%低下。安全性に関して、有害事象(副作用)の発現率はベザフィブラート群とプラセボ群とで差がなく、臨床的な問題は特になかった。また、ATPⅢのガイドラインによるメタボリックシンドローム診断基準を満たす患者1,470例をサブ解析したところ、ベザフィブラート投与群(n=740例)ではプラセボ投与群(730例)と比較し、MIの発症が29%低下し

ていた(図1)⁹⁾。

DAISは、2型糖尿病患者に対するフィブラート系薬剤(フェノフィブラート)を用いた脂質改善療法が冠動脈硬化の進展を抑制することをprospectiveに示した多施設試験である。同試験ではUKPDSと同様、2型糖尿病に典型的な脂質プロファイルをもつ患者を登録し、3年以上のフェノフィブラート服用により冠動脈硬化の抑制がみられるかが検討された。その結果、同試験の一次エンドポイントである「冠動脈造影(CAG)評価による動脈硬化病変の進展」では、フェノフィブラート服用群でプラセボ群に比べ、平均最小血管内径(MLD)の減少が40%抑制(p=0.029)、また狭窄度の増加が42%抑制(p=0.020)され、いずれも有意な

冠動脈硬化の進展の抑制が確認された(図2)。また、フェノフィブラート服用群では、治療前に比べTGが29.4%低下、HDL-Cが6.8%上昇、およびLDL-Cが5.0%低下と、脂質プロファイルの改善が認められた。同試験では、臨床的イベント(死亡、または心血管イベント)を二次エンドポイントとして調べており、プラセボ群に比べて23%減少していることも明らかとなった。

以上の主な試験についてその成績をまとめると、表1のようになる。

なお、本年11月には、9,795例の2型糖尿病患者を対象に、フェノフィブラートを5年以上投与した場合のイベント抑制効果を検討したFIELD(Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) Studyの結果がAHAにて発表された。今後、糖尿病患者の脂質改善療法に対するフェノフィブラートの有用性がますます明確になっていくと思われる。



献

- 1) Hokanson, J. E. and Austin, M. A. : Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level : a meta-analysis of population-based prospective studies. *J. Cardiovasc. Risk* 3 : 213-219, 1996
- 2) WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol : mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators. *Lancet* 2 : 379-385, 1980
- 3) Frick, M. H., Elo, O., Haapa, K. et al. : Helsinki Heart Study : primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 317 : 1237-1245, 1987
- 4) Elkeles, R. S., Diamond, J. R., Poulter, C. et al. : Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate : the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care* 21 : 641-648, 1998
- 5) Ruotolo, G., Ericsson, C. G., Tettamanti, C. et al. : Treatment effects on serum lipoprotein lipids, apolipoproteins and low density lipoprotein particle size and relationships of lipoprotein variables to progression of coronary artery disease in the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT). *J. Am. Coll. Cardiol.* 32 : 1648-1656, 1998
- 6) Robins, S. J., Collins, D., Wittes, J. T. et al. : VA-HIT Study Group : Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. VA-HIT : a randomized controlled trial. *JAMA* 285 : 1585-1591, 2001
- 7) Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease : the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 102 : 21-27, 2000
- 8) Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes : the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 357 : 905-910, 2001
- 9) Tenenbaum, A., Motro, M., Fisman, E. Z. et al. : Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch. Intern. Med.* 165 : 1154-1160, 2005

Evidence Based Medicine on Fibrates

Junji Kobayashi¹⁾ and Hiroshi Mabuchi²⁾

- 1) Department of Lifestyle-related Disease, Kanazawa University Graduate School of Medical Science
- 2) Department of Lipidology, Kanazawa University Graduate School of Medical Science

In recent years, several evidence has been provided regarding effects of fibrate treatment on the prevention of cardiovascular events in primary and secondary prevention.

In this section, we summarized the main findings in HHS, SENDCAP, BECAIT, VA-HIT, BIP and DAIS. All of them provided substantial evidence supporting that fibrate treatment considerably prevents cardiovascular events in primary and secondary prevention even though this type of lipid lowering agents do not considerably make reductions in LDL-cholesterol levels. These studies suggest that reduction in triglyceride and increases in HDL-cholesterol are highly associated with significantly lowering cardiovascular events.

The New Worldwide Definition of Metabolic Syndrome Is Not a Better Diagnostic Predictor of Cardiovascular Disease in Japanese Diabetic Patients Than the Existing Definitions

Additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study

HIROHITO SONE, MD, PHD, FACP¹
SACHIKO TANAKA, PHD²
SHUN ISHIBASHI, MD, PHD³
YOSHIMITSU YAMASAKI, MD, PHD⁴
SHINICHI OIKAWA, MD, PHD⁵
HIDEKI ITO, MD, PHD⁶

YASUSHI SAITO, MD, PHD⁷
YASUO OHASHI, PHD⁸
YASUO AKANUMA, MD, PHD⁹
NOBUHIRO YAMADA, MD, PHD¹
FOR THE JAPAN DIABETES COMPLICATIONS
STUDY (JDACS) GROUP*

We previously reported (1) the limited clinical significance for Japanese diabetic patients of the widely used World Health Organization (WHO) (2) and National Cholesterol Education Program (NCEP) (3) definitions of metabolic syndrome and suggested that an international definition of metabolic syndrome that was applicable regardless of ethnicity was necessary (1).

Recently, the International Diabetes Federation published a long-awaited new worldwide definition of metabolic syndrome (4) that is intended to be applicable to various ethnic groups. The new definition is similar to the NCEP definition (3) but has several important differences. Notably, most components of the new definition now include subjects who are receiving specific treatments for the abnormalities that comprise metabolic

syndrome. Also, central obesity (defined by waist circumference with ethnic modification in its thresholds) has become a mandatory component in the new definition. In this report, we evaluated the predictive power of the new international definition for cardiovascular disease (CVD), as compared with that of previous definitions, in Japanese diabetic patients.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

— The Japan Diabetes Complications Study (JDACS) has been described in detail elsewhere (1,5). The same dataset was used for evaluation so that the new definition of metabolic syndrome could be directly compared with the WHO and NCEP definitions (1–4). A total of 1,424 Japanese patients (771 men and 653 women, age 58.4 ± 7.4 years [means \pm SD]) with previously diagnosed

type 2 diabetes but without known CVD were followed for 8 years for coronary heart disease (CHD) and stroke events. Fatal and nonfatal CHD and stroke were defined as previously reported (1). The new International Diabetes Federation definition (4) was used with a recommended ethnic modification for Japanese subjects in relation to waist circumference (men ≥ 85 cm, women ≥ 90 cm). Since all of the subjects had diabetes, metabolic syndrome diagnosis was made in patients who met criteria for central obesity plus one or more of the following: increased triglycerides, increased blood pressure, or reduced HDL cholesterol (see Table 1 for detailed thresholds). Incidence rates in the two groups (with and without metabolic syndrome) were estimated under the Poisson assumption using person-year methods. Cox regression analysis was used to calculate the age-adjusted hazard ratio (HR) and 95% CI of metabolic syndrome risk factors with CHD, stroke, or both. The SAS software package (version 8.0; SAS Institute, Cary, NC) was used for all analyses. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS — At baseline, the prevalence of metabolic syndrome, using the new definition (Table 1), was notably lower, especially in female patients, than the prevalence under the WHO (2) and NCEP (3) definitions, which was $\sim 50\%$ on average (1). Diabetes duration in patients with (9.9 ± 6.9 years) or without (10.7 ± 7.3 years) metabolic syndrome did not differ significantly ($P = 0.07$). The proportion of patients that met the central obesity criterion (an essential component of the new definition) was 36.7% for men and 9.7% for women, such that 87% of men and 95% of women with central obesity had metabolic syndrome.

The incidence (per 1,000 patient-years) of CHD (13.5 [with metabolic syn-

From the ¹Department of Internal Medicine, University of Tsukuba Institute of Clinical Medicine, Tsukuba, Japan; the ²Statistics and Cancer Control Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Tokyo, Japan; the ³Department of Endocrinology and Metabolism, Jichi Medical College, Tochigi, Japan; the ⁴Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan; the ⁵Department of Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan; the ⁶Tama-Hokubu Medical Center, Tokyo, Japan; the ⁷Department of Internal Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan; the ⁸Department of Biostatistic, Epidemiology and Preventive Health Sciences, University of Tokyo, Tokyo, Japan; and ⁹The Institute for Adult Diseases Asahi Life Foundation, Tokyo, Japan.

Address correspondence and reprint requests to Nobuhiro Yamada, MD, PhD, Department of Internal Medicine, University of Tsukuba Institute of Clinical Medicine, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki, Japan 305-8575. E-mail: jdcstudy@md.tsukuba.ac.jp.

Received for publication 20 July 2005 and accepted in revised form 24 September 2005.

*Members of the JDACS Study Group have been listed previously (1).

Abbreviations: CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; JDACS, Japan Diabetes Complications Study; NCEP, National Cholesterol Education Program; WHO, World Health Organization.

A table elsewhere in this issue shows conventional and Système International (SI) units and conversion factors for many substances.

© 2005 by the American Diabetes Association.

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.